

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verospiron, 25 mg tabletid
Verospiron, 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 25 mg spironolaktooni.
Iga kapsel sisaldab 50 mg spironolaktooni.
INN. *Spironolactonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Peaaegu valged, ümmargused, lamedad, kaldservadega, iseloomuliku merkaptaani meenutava lõhnaga tabletid. Ühele küljel on kiri „VEROSPIRON“, teine külg on ilma kirjata.

Kapslid.

Kõvad želatiinkapslid, suurus nr 3, ülemine osa on kollane läbipaistmatu; alumine osa on valge läbipaistmatu. Kapsli sisu on valge granuleeritud peen teraline segu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Südamepuudulikkuse ja arteriaalse hüpertensiooni täiendav ravi.
Astsiit ja tursed maksatsirroosi korral.
Primaarne hüperaldosteronism (diagnoosimine ja ravi).
Tursed nefrootilise sündroomi korral.
Pahaloomulisest kasvajast tingitud astsiit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tavaliselt manustatakse Verospiron'i ööpäevane annus kas ühe annusena või kaheks annuseks jagatuna pärast söögikordi koos piisava koguse vedelikuga. Ööpäevane annus või päeva esimene annus on soovitatav võtta sisse hommikul.

Primaarne hüperaldosteronism:

- Diagnoosi kinnitamine:

a) Pikk test: Spironolaktooni manustatakse kolme või nelja nädala vältel annuses 400 mg ööpäevas. Hüpokaleemia ja hüpertensiooni kadumine kinnitavad primaarse hüperaldosteronismi diagnoosi.

b) Lühike test: Spironolaktooni manustatakse nelja päeva vältel annuses 400 mg ööpäevas. Kui Verospironi võtmise ajal seerumi kaaliumisisaldus suureneb ning manustamise lõpetamisel uuesti väheneb, siis võib see viidata primaarse hüperaldosteronismi esinemisvõimalusele.

- Ravi

Enne operatiivset ravi manustatakse spironolaktooni annuses 100...400 mg ööpäevas. Patsientidel, kellel operatiivset ravi ei plaanita, võib kasutada pikaajast säilitusravi spironolaktooni väikseima efektiivse annusega. Sellisel juhul võib esialgset annust iga 14 päeva järel vähendada, kuni jõutakse

madalaima efektiivse annuseni. Pikaajalise ravi korral on spironolaktooni soovitatav manustada kombinatsioonis teiste diureetikumidega, et vähendada kõrvaltoimete tekkevõimalust.

Tursed (südamepaispuudulikkus, nefrootiline sündroom):

Täiskasvanud: esialgne ööpäevane annus on 100 mg (25...200 mg), mis manustatakse kas ühe annusena või kaheks annuseks jagatuna. Suuremate annuste manustamisel võib Verospiron'i kombineerida mõne muu diureetikumiga, mis toimib neerutuubulite proksimaalsemas osas. Verospiron'i annust ei ole seejuures vaja muuta.

Pahaloomulisest haigusest tingitud astsiit

Algannus on tavaliselt 100...200 mg ööpäevas. Rasketel juhtudel võib annust suurendada järk-järgult kuni 400 mg-ni päevas. Kui ödeem on saadud kontrolli alla, tuleb määrata individuaalselt säilitusannus.

Maksatsirroosist tingitud turseid ja astsiit

Kui uriini Na /K tase on kõrgem kui 1.0, 100 mg/ööpäevas. Kui tase on madalam kui 1.0 / 200...400 mg/ ööpäevas. Säilitusannus tuleb määrata individuaalselt.

Ateriaalse hüpertensiooni täiendav ravi:

Algannus on 50...100 mg ööpäevas manustatuna kas ühe annusena või kaheks annuseks jagatuna, kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Ravi peab jätkama vähemalt kahe nädala vältel, sest maksimaalne antihüpertensiivne toime saavutatakse umbes kahe nädalase raviga. Seejärel võib annust korrigeerida sõltuvalt patsiendi individuaalsest reageerimisest ravile.

Lapsed

Algannus on 1...3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, manustatuna kas üksikannusena või 2...4 annuseks jagatuna. Säilitusravi korral või kombinatsioonis teiste diureetikumidega tuleb annust vähendada 1...2 mg/kg-ni.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine vanusest lähtuvalt ei ole tavaliselt vajalik, siiski tuleb eakate patsientide puhul arvestada hüperkaleemia ohuga (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus

Neerufunktsiooni häire (glomerulaarfiltratsioon >30 ml/min) korral tuleb spironolaktooni annust või manustamise sagedust vastavalt vajadusele vähendada. Raske neerupuudulikkuse (glomerulaarfiltratsioon <10 ml/min) korral on spironolaktoon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus spironolaktooni või ravimi mõne koostisosa suhtes;
- anuuria;
- äge neerupuudulikkus;
- raske neerufunktsiooni häire (glomerulaarfiltratsioon <10 ml/min)
- hüperkaleemia;
- hüponatreemia;
- Addisoni tõbi;
- rasedus;
- imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Spironolaktooni tuleb kasutada äärmise ettevaatusega patsientide puhul, kellel põhihaiguse tõttu on kalduvus atsidoosi ja/või hüperkaleemia tekkeks.

- Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel esineb oht hüperkaleemia tekkeks.
- Spironolaktoon-ravi võib põhjustada mööduvat plasma ureasisalduse tõusu, seda eriti neerukahjustusega ja hüperkaleemiaga patsientidel. Spironolaktoon võib põhjustada pöörduvat hüperkloremilist metaboolset atsidoosi. Seetõttu tuleb neeru- ja maksakahjustuse korral ning eakatel patsientidel regulaarselt kontrollida vere elektrolüütide tasakaalu ja neerufunktsiooni näitajaid.
- Spironolaktoon häirib digoksiini, kortisooli ja adrenaliini määramist plasmas.
- Laktoositalumatuse puhul tuleb arvesse võtta, et tablett sisaldab 146 mg ja kapsel 127,5 mg laktoosmonohüdraati.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Verospiron'i kasutamine koos teiste kaaliumisäästvate diureetikumidega, AKE-inhibiitoritega, angiotensiin II retseptorite antagonistidega, aldosterooni blokaatoritega, kaaliumi preparaatidega, kaaliumirikka dieediga, kaaliumit sisaldavate soolaasendajatega võib viia tõsise hüperkaleemiani.

Immunosupressandid, tsüklosporiin ja takroliimus võivad suurendada Verospiron'i poolt põhjustatud hüperkaleemia riski.

Kolestüramiin võib samuti tõsta hüperkaleemia ja hüperkloremilise metaboolse atsidoosi riski.

Tritsüklilised antidepressandid ja **antipsühhootikumid** võivad suurendada Verospiron'i hüpoteensivset toimet.

Antihüpertensiivsed ravimid: Kui antihüpertensiivse ravi skeemi lisatakse Verospiron, võib vajalikuks osutuda antihüpertensiivsete ravimite annuse vähendamine, kuna Verospiron potentseerib nende toimet. Kuna AKE-inhibiitorid vähendavad aldosterooni produktsiooni, ei tohi neid koos Verospiron'iga igapäevaselt kasutada, seda eeskätt teadaoleva neerukahjustusega patsientidel. Samaaegne kasutamine koos glütserüültrinitraadi ja teiste nitraatidega või teiste vasodilataatoritega võib veelgi langetada juba eelnevalt Verospiron'i poolt langetatud vererõhku.

Alkohol, barbituraadid või narkootikumid: võivad võimendada spironolaktooni ortostaatilist hüpoteensiooni tekitavat toimet.

Kortikosteroidid, AKTH: võib ilmneda intensiivistunud elektrolüütide kadu, eriti hüpokaleemia.

Pressoorsed amiinid (nt norepinefriin): spironolaktoon vähendab vaskulaarset tundlikkust norepinefriinile. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik lokaalse või üldanesteesia tegemisel patsientidele, keda parajasti ravitakse Verospiron'iga.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): mõnedel patsientidel võib MSPVA manustamine vähendada lingu-, kaaliumisäästvate ja tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet. MSPVA-de (nt indometatsiini) kombinatsioon kaaliumisäästvate diureetikumidega on seostatud tõsise hüperkaleemiaga. Seetõttu, kui Verospiron'i ja MSPVA-sid kasutatakse koos, tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida, et teha kindlaks soovitud diureetilise toime saabumine.

Digoksiin: spironolaktoon võib tõsta digoksiini poolväärtusaega. Selle tulemuseks võib olla suurenenud digoksiini tase seerumis ja järgnev digoksiini toksilisus. Verospiron-ravi ajal võib osutada vajalikuks digoksiini annuse vähendamine ja patsienti tuleks tähelepanelikult jälgida vältimaks üle- või aladigitaliseerimist.

Ravimite ja laboratoorsete analüüside koostoimed: Kirjanduses on mitmeid teateid, et spironolaktoon või selle metaboliidid võivad segada digoksiini radioimmunaanalüüside hindamist. Selle kliiniline tähtsus ei ole veel selge

Liitium: Üldiselt ei tohi liitiumi koos diureetikumidega kasutada. Diureetikumid vähendavad liitiumi renaalset kliirensit ja lisandub kõrge liitiumi toksilisuse risk.

Karbenoksoloon võib põhjustada naatriumipeetust ja seega vähendab spironolaktooni efektiivsust. Nende kahe toimeaine samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Karbamasepiin võib põhjustada kliiniliselt olulist hüponatreemiat, kui seda kasutatakse koos diureetikumidega.

Antihistamiin terfenadiini koosmanustamisel Verospiron'iga suureneb ventrikulaarsete arütmiate oht hüpokaleemia ja teiste elektrolüütide tasakaalu häirete tõttu.

Verospiron võib vähendada **kumariini derivaatide** antikoaguleerivat toimet.

Verospiron võib suurendada **GnRH analoogide** toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus: Spironolaktooni kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud.

Loomkatsetes on leitud isaste järglaste genitaalide feminiseerumist ja endokriinseid häireid nii isastel kui emastel järglastel. Ravimi ohutu kasutamise kohta inimesel raseduse ajal puuduvad küllaldased andmed.

Imetamine: Spironolaktooni kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud. Kui spironolaktooni kasutamine osutub hädavajalikuks, tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Spironolaktooni eritumise kohta rinnapiima puuduvad andmed. Peamist metaboliiti, kanrenoati, on leitud piimas (piima-plasma kontsentratsiooni suhe 0,7), seetõttu on spironolaktoonravi ajal rinnaga toitmine vastunäidustatud (vt lõik 4.3.).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi algul on soovitatav autojuhtimist ja ohtlike seadmetega töötamist vältida individuaalselt määratud aja jooksul. Hiljem otsustab piirangu jätkumise üle raviarst.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa kasutades MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), teadmata (ei saa hinnata olmasolevate andmete alusel):

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: agranulotsütoos, eosinofilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus

Endokriinsüsteemi häired

Väga harv: hirsutism, hääle muutused (naistel hääle madaldumine, meestel hääle kõrgenemine).

Ainevahetus ja toitumishäired

Väga sage: hüperkaleemia (neerupuudulikkusega patsientidel ja samaaegselt kaaliumipreparaate saanud patsientidel)

Sage: hüperkaleemia (eakatel patsientidel, diabeetikutel ja AKE inhibiitoreid kasutanud patsientidel)

Harv: hüponatreemia, dehüdratatsioon, porfüüria.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: segasus, unisus (maksatsirroosiga patsientidel), peavalu

Väga harv: paralüüs, hüperkaleemiast tingitud parapleegia

Südame häired

Väga sage: hüperkaleemiast tingitud rütmihäired (neerupuudulikkusega patsientidel ja samaaegselt kaaliumipreparaate saanud patsientidel)

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus oksendamine

Harv: gastriit, maohaavand, kaksteistsõrmikuhaavand, seedetrakti verejooks, kõhuvalu, kõhulahtisus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, urtikaaria

Väga harv: alopeetsia, ekseem, annulaarne erüteem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: süsteemne erütematoosne luupus, osteomalaatsia

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: libiido vähenemine, erektilne düsfunktsioon, günekomastia (meestel); rindade tundlikkus, rindade suurenemine, menstruatsioonihäired (naistel)

Sage: viljatus suurte annuste kasutamisel (450 mg/ööpäevas)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: astenia, väsimus

Uuringud

Väga harva: urea sisalduse vähenemine veres

Kõrvatoimed mööduvad tavaliselt ravi lõppedes.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid: somnolentsus, vaimne segasus ja elektrolüütide häired.

Ravi: sümptomaatiline, spetsiifiline antidoot puudub. Tuleb säilitada vedeliku, elektrolüütide ja happe/alus tasakaal: manustada kaaliumit kaotavaid diureetikume, parenteraalset glükoosi + insuliini ja rasketel juhtudel tuleb teha hemodialüüsi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Ravimgrupp: kaaliumi säästvad diureetikumid. Aldosterooni antagonistid.
ATC-kood: C03DA01

Spirolaktoon on aldosterooni konkureeriv antagonist. Ta avaldab oma toimet distaalsetes neerutorukestes. Ta inhibeerib aldosterooni (vee ja Na⁺ tagasiimendumist ja K⁺ eritumist soodustavaid) toimeid. Ta suurendab Na⁺ ja Cl⁻ eritumist, vähendab K⁺ eritumist ja inhibeerib ka H⁺ eritumist uriini. Tema diureetilise toime tõttu on tal ka vererõhku alandav toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Spirolaktooni imendumine seedetraktist on kiire ja ulatuslik. Ta seostub ulatuslikult plasmavalkudega (u 90%). Spirolaktooni maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...2 tunni ja tema aktiivsel metaboliidil kanrenoonil 3 tunni möödudes. Spirolaktoon metaboliseerub kiiresti. Tema farmakoloogiliselt aktiivsed metaboliidid on 7 α -tiometüülspirolaktoon ja kanrenoon. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, väike osa väljaheitega. Spirolaktoon ja tema metaboliidid läbivad platsentaarbarjääri ja erituvad rinnapiima.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Intraperitoneaalsel manustamisel rottidele, hiirtele ja küülikutele oli DL₅₀ vastavalt 790, 360 ja 870 mg/kg kehakaalu kohta, samas kui maosisesel manustamisel oli see kõigil kolmel liigil üle 1000 mg/kg.

Rottidel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringus osutus spironolaktoon tumorigeenseks, kusjuures proliferatiivne toime avaldus endokriinorganites ja maksas. Ühes uuringus, milles kasutati annuseid, mis ületasid tavalist inimesel kasutatavat ööpäevast annust (2 mg/kg) vastavalt 25, 75 ja 250 korda, täheldati statistiliselt olulist annusest sõltuvat kilpnäärme ja testiste healoomuliste adenoomide esinemissageduse suurenemist. Emastel rottidel täheldati ainult keskmise annuse kasutamisel statistiliselt olulist pahaloomuliste rinnanäärme kasvaja esinemissageduse suurenemist. Isastel rottidel täheldati annusest sõltuvat maksa proliferatiivsete muutuste esinemissageduse suurenemist. Kõige suurema annuse kasutamisel (500 mg/kg) täheldati maksas hepatotsütomegaaliat, hüperplastilisi sõlmekesti ja hepatotsellulaarset kartsinoomi (viimane ei olnud statistiliselt oluline; p = 0,05).

Rottidel, kellele manustati ühe aasta vältel toiduga kaaliumkanreonaati, täheldati annusest sõltuvat (annue juures üle 20 mg/kg/ööpäevas) müeloidse leukeemia esinemissageduse suurenemist. Pikaajastes (2-aastase kestvusega) kaaliumkanreonaadi suukaudse kartsinogeensuse uuringutes rottidel täheldati müeloidset leukeemiat ning maksa, kilpnäärme, testiste ja rinnanäärme kasvajaid. Bakteritel või seentel läbi viidud katsetes kaaliumkanreonaadil mutageenset toimet ei täheldatud. Mutageenset toimet täheldati mitmetes imetajarakkudel läbi viidud *in vitro* testides pärast metaboolset aktivatsiooni. Imetajatel *in vivo* läbi viidud uuringus ei osutunud kaaliumkanreonaat mutageenseks. Kanrenoon ja kanrenoonhape on peamised kaaliumkanreonaadi metaboliidid. Ka spironolaktoon metaboliseeritakse organismis kanrenooniks. Spirolaktooni annusega kuni 500 mg/kg/ööpäevas rottidel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringutes ei täheldatud leukeemia esinemissageduse suurenemist.

Ülaltoodud tumorigeensete toimete olulisus spironolaktooni kliinilise kasutamise kontekstis ei ole selge. Siiski tuleb pikaajase spironolaktoonravi alustamisel noorel patsiendil hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimaliku ohu suhet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tabletid: kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, maisitärklis, laktoosmonohüdraat.
Kapslid:

sisu: naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat, maisitärklis, laktoosmonohüdraat.
kest: *ülemine osa*: kinoliinkollane E 104 C.I. 47005, titaandioksiid, želatiin.
alumine osa: titaandioksiid, želatiin.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Tabletid: 5 aastat.

Kapslid: 5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lakitud, trükitud tugev alumiiniumfoolium, tugev PVC blister.

Tabletid: blisterpakendis on 20 tabletti. Igas pappkarbis on üks blister tablettidega.

Kapslid: blisterpakendis on 10 kapslit. Igas pappkarbis on kolm blisterlehte kapslitega.

6.6 Kasutamisyjuhend

Erijuhised puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

Tabletid: 183797

Kapslid: 320400

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Tabletid: 12.12.1997/30.11.2012.

Kapslid: 23.08.2000/19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2012.